

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. August 2005 (18.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/075488 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07F 9/6506**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000063

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Februar 2004 (05.02.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **CILAG AG [CH/CH]**; Hochstrasse 201, CH-8205 Schaffhausen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **ZINSER, Hartmut [DE/CH]**; J. J. Wepferstrasse 5, CH-8205 Schaffhausen (CH). **DERUNGS, Guisep [CH/CH]**; Habsburger Strasse 8, CH-8037 Zürich (CH).

(74) Anwalt: **BRAUN, André**; Braun & Partner, Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SODIUM FOSPHENYTOIN

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NATRIUM-FOSPHENYTOIN

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing sodium fosphenytoin, 5,5-diphenyl-3-[(phosphonoxy) methyl]-2,4-imidazolidindione-disodium salt, a known anticonvulsant, anti-epileptic and anti-arrhythmic agent, by reacting 3-(hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolidindone with an oxidant-activated di- or triester of phosphorous acid, whose ester groups can be selectively removed from the reaction product, removing the ester groups from the phosphoric acid diester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidino-1-ylmethyleneester and converting the 5,5-diphenyl-3-[(phosphonoxy)methyl]-2,4-imidazolidindone obtained to its disodium salt. The oxidant used is expediently a halogenation agent, such as elemental bromine or N-bromosuccinimide, and dibenzylphosphite is expediently used as the phosphorous acid. Particular importance is attached to the fact - even when taken on its own- that a phosphoric acid diester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidino-1-ylmethyleneester, whose phosphoric acid diester structure can be selectively removed, can be converted to 5,5-diphenyl-3-[(phosphonoxy)methyl]-2,4-imidazolidindone and the latter to the disodium salt thereof.

A1

WO 2005/075488

(57) **Zusammenfassung:** Natrium-fosphenytoin, 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonoxy) methyl]-2,4-imidazolidindion-dinatriumsalz, ein bekanntes Antikonvulsivum, Antiepileptikum und Antiarrhythmikum, kann dadurch hergestellt werden, dass man 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolidindion mit einem durch ein Oxidationsmittel aktivierten Di- oder Triester der phosphorigen Säure, dessen Estergruppen aus dem Umsetzungsprodukt selektiv abspaltbar sind, umsetzt, von dem erhaltenen Phosphorsäurediester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester die Estergruppen abspaltet und das erhaltene 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonoxy)methyl]-2,4-imidazolidindion in dessen Di-Natriumsalz überführt. Das Oxidationsmittel ist zweckmäßigerverweise ein Halogenierungsmittel, wie elementares Brom oder N-Bromosuccinimid, und als Ester der Phosphorigen Säure dient zweckmäßigerverweise Dibenzylphosphit. Besondere Bedeutung hat - auch für sich allein genommen - die Tatsache, dass man in einem einzigen Arbeitsgang einen Phosphorsäurediester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester, dessen Phosphorsäurediester-Strukturelement selektiv gespalten werden kann, in 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonoxy)methyl]-2,4-imidazolidindion und dieses in dessen Di-Natriumsalz überführen kann.

Verfahren zur Herstellung von Natrium-fosphenytoin

5

Natrium-fosphenytoin ist die Kurzbezeichnung für das 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonooxy)methyl]-2,4-imidazolidindion-dinatriumsalz, welches als Antikonvulsivum, Antiepileptikum und Antiarrhythmikum verwendet wird. Natrium-fosphenytoin 10 enthaltende Präparate sind unter dem Namen Cerebyx im Handel.

Gemäss der ursprünglichen Literatursynthese (J. Phar. Sci. 1948, 73(8), 1068-1073) wird Natrium-fosphenytoin dadurch 15 hergestellt, dass man Hydroxymethyl-phenytoin, d.h. 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolindion, in 3-Chlormethyl-phenytoin überführt, dieses mit Silber-Dibenzylphosphonat umsetzt, im erhaltenen Diester die 20 beiden Benzylgruppen durch katalytische Hydrierung abspaltet und schliesslich mittels Natronlauge das gewünschte Di-Natriumsalz bildet. Gemäss EP 0 900 227 B1 kann man Diester der erwähnten Art ohne die Notwendigkeit, ein Silbersalz zu verwenden, dadurch herstellen, dass man 25 3-Chlor- oder -Brommethyl-phenytoin mit einem Alkalimetallphosphonat, wie Kalium- oder Natrium-Dibenzylphosphonat umsetzt.

Es wurde nun gefunden, dass man Natrium-fosphenytoin in 30 vorteilhafter Weise dadurch herstellen kann, dass man 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolindion mit einem durch ein Oxidationsmittel aktivierten Di- oder Triester der phosphorigen Säure, dessen Estergruppen aus dem Umsetzungsprodukt selektiv abspaltbar sind, umsetzt, von 35 dem erhaltenen Phosphorsäuredieester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester die Estergruppen abspaltet und das erhaltene 5,5-Diphenyl-3-

- 2 -

[(phosphonooxy)methyl]-2,4-imidazolidindion in dessen Di-Natriumsalz überführt.

Als Oxidationsmittel zur Aktivierung des Esters der phosphorigen Säure verwendet man zweckmässigerweise ein Halogenierungsmittel, wie elementares Brom, N-Bromsuccinimid, 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin, Tetrabrommethan, Trichlorbrommethan, elementares Chlor, N-Chlorsuccinimid, Trichlorisocyanursäure, Hexachloraceton und dergleichen, wobei elementares Brom bevorzugt ist. Eine solche Halogenierung wird zweckmässigerweise in Gegenwart einer Base durchgeführt, beispielsweise in Gegenwart von Pyridin, 2,6-Lutidin, 2,4,6-Collidin, Triethylamin und dergleichen. Als Lösungsmittel dient zweckmässigerweise ein polares aprotisches Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1-Methyl-2-pyrrolion, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon und dergleichen.

Zweckmässigerweise werden 0.5 - 5.0 Äquivalente, bevorzugt 1.1 - 1.4 Äquivalente Phosphitester, 0.5 - 10.0 Äquivalente, bevorzugt 1.5 - 3.0 Äquivalente Oxidationsmittel und 0.5 - 10.0 Äquivalente, bevorzugt 1.5 - 3.0 Äquivalente Base bezogen auf das Hydroxymethylphenytoin eingesetzt.

Als aus dem Umsetzungsprodukt selektiv abspaltbare Estergruppen dienen insbesondere solche, deren Abspaltung unter milden sauren Bedingungen (z.B. tert.-Butyl oder 2,2,2-Trichlorethyl), oxydativ (z.B. silylierte Alkylgruppen), unter milden basischen Bedingungen (z.B. Ethyl) oder photochemisch (z.B. Nitrobenzyl) abspaltbar sind, vor allem aber hydrogenolytisch abspaltbare Gruppen, wie die Benzylgruppe und substituierte Benzylgruppen, wie 4-Methoxybenzyl, 4-Brombenzyl, 2-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl und dergleichen. Zweckmässigerweise sind die Estergruppen gleich. Ester der phosphorigen Säure, deren Estergruppen aus dem Umsetzungsprodukt selektiv

- 3 -

abgespalten werden können, sind insbesondere Di-tert.-butylphosphit, Dibenzylphosphit, Bis-4-methoxybenzylphosphit, Bis-4-brombenzylphosphit, Bis-4-nitrobenzylphosphit, Bis-(2,4-dimethoxybenzyl)-phosphit,
5 Bis-2,2,2-trichlorethylphosphit, Bis-(2-trimethylsilylethyl)-phosphit, Triallylphosphit oder Tribenzylphosphit sowie auch Dimethylphosphit, Diethylphosphit, Trimethylphosphit oder Triethylphosphit.

10 Die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Ester der phosphorigen Säure sind bekannt oder nach jedem Fachmann geläufigen Verfahren leicht zugänglich.

Die Abspaltung der Estergruppen aus dem
15 Phosphorsäuredieester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester, insbesondere diejenige durch Hydrierung, erfolgt zweckmässigerweise in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, beispielweise in Methanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Aceton/Wasser, 2-
20 Butanon/Wasser und dergleichen; vorzugsweise wird noch ein Puffer zugegeben, beispielsweise Essigsäure/Acetat.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolidion mit durch elementares Brom oder N-Bromsuccinimid aktiviertem Dibenzylphosphit umgesetzt, der erhaltene Phosphorsäuredibenzylester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester wird hydriert, zweckmässigerweise in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle, und das erhaltene 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonoxy)methyl]-2,4-imidazolidindion wird mittels Natriumcarbonat in dessen Di-Natriumsalz übergeführt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird einerseits die Aktivierung des Dibenzylphosphits mittels elementarem Brom oder N-Bromsuccinimid und die Umsetzung des Aktivierungsprodukts mit dem 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolidion und anderseits die Hydrierung

- 4 -

des Phosphorsäuredibenzylester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylesters und die Überführung des 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonooxy)methyl]-2,4-imidazolidindions in dessen Di-Natriumsalz in je einem Arbeitsgang durchgeführt.

5 Dabei erfolgt die Aktivierung des Dibenzylphosphits mittels elementarem Brom oder N-Bromsuccinimid und die Umsetzung des Aktivierungsprodukts mit dem 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolindion insbesondere in einem Gemisch von Acetonitril und Pyridin und die Hydrierung des
10 Phosphorsäuredibenzylester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylesters und die Überführung des 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonooxy)methyl]-2,4-imidazolidindions in dessen Di-Natriumsalz insbesondere in einem Gemisch aus Methanol, Wasser und einem Essigsäure/Natriumacetat-Puffer.

15

Die Temperatur für die verschiedenen Operationen des erfindungsgemässen Verfahrens liegt zweckmässigerweise im Bereich von etwa -30°C bis etwa +80°C, bevorzugt im Bereich von etwa

20 -10°C bis etwa +30°C.

Im Gegensatz zu den eingangs besprochenen bekannten Verfahren wird beim erfindungsgemässen Verfahren nicht ein Phosphat (Phosphor in der Oxidationsstufe +V) eingesetzt, 25 sondern ein Phosphit (Phosphor in der Oxidationsstufe +III). Dieses Phosphit wird *in situ* mit einem Oxidationsmittel, vorzugsweise einem Halogenierungsmittel, aktiviert und dann direkt mit dem aus der Literatur bekannten und aus handelsüblichem Phenytoin leicht 30 zugänglichen Hydroxymethyl-phenytoin umgesetzt. Eine Aktivierung des Hydroxymethyl-phenytoins, beispielsweise durch Überführung in das entsprechende Chlorid oder Bromid, ist dabei im Gegensatz zu den erwähnten bekannten Verfahren nicht notwendig.

35

Weiterhin sind im erfindungsgemässen Verfahren, insbesondere in dessen vorstehend erläuterten bevorzugten Ausführungsform, für die Überführung von Hydroxymethyl-

- 5 -

phenytoin in Natrium-fosphenytoin lediglich zwei Arbeitsgänge erforderlich, wogegen gemäss den eingangs besprochenen bekannten Verfahren vier Arbeitsgänge notwendig sind, nämlich erstens Aktivierung des

5 Hydroxymethyl-phenytoins, zweitens Kupplung, drittens Abspaltung der Estergruppen und viertens Salzbildung. Damit ist die Anzahl der einzusetzenden Lösungsmittel beim erfindungsgemässen Verfahren geringer als bei den erwähnten bekannten Verfahren.

10

Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die zweite Etappe des erfindungsgemässen Verfahrens, gemäss welcher man zur Herstellung von 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonoxy)methyl]-2,4-imidazolidindion-dinatriumsalz 15 in einem einzigen Arbeitsgang einen Phosphorsäuredieester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester, dessen Phosphorsäurediester-Strukturelement selektiv gespalten werden kann, in 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonoxy)methyl]-2,4-imidazolidindion und dieses in dessen Di-Natriumsalz 20 überführt; dieser Aspekt ist - auch für sich allein genommen - ein wesentlicher Bestandteil der vorliegenden Erfindung.

25 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang jedoch in keiner Weise einschränken.

Beispiel 1

30 a) Phosphorsäuredibenzylester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester

28.2 g (100 mmol) 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolidindion (Hydroxymethylphenytoin) wurden in 40 ml 35 Acetonitril gelöst. Bei 0 - 5 °C wurden 31.6 g (400 mmol) Pyridin und 28.3 g (110 mmol) Dibenzylphosphit in 15 ml Acetonitril zugegeben. Zu der erhaltenen Lösung gab man langsam 17.6 g (110 mmol) Brom hinzu. Gegen Ende der Zugabe

- 6 -

färbte sich die Lösung braun. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde mit 20 g Wasser und 1 g 36%iger Natriumthiosulfatlösung versetzt, worauf rasch Entfärbung beobachtet wurde. Nach Zugabe eines Gemisches aus 40 ml
5 Wasser und 40 ml Acetonitril kristallisierte das Produkt bei 0 °C langsam aus. Durch Zugabe von weiteren 20 ml Wasser wurde die Kristallisation vervollständigt. Das Produkt wurde abfiltriert und mit einem 1:1 Gemisch aus kaltem Acetonitril und Wasser nachgewaschen; Ausbeute 30 g
10 (55%).

b) Phosphorsäuredibenzylester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester

15 155 g (550 mmol) 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolidindion (Hydroxymethylphenytoin) wurden in 550 ml Acetonitril gelöst. Bei 0 - 5 °C wurden 130 g (1.3 mol) Pyridin zugegeben. Zu der erhaltenen Lösung gab man in vier Portionen à 33.5 g insgesamt 134 g (750 mmol) N-
20 Bromsuccinimid (NBS), sowie parallel dazu 200 g Dibenzylphosphit (658.25 mmol, 87% ig) in 260 ml Acetonitril innerhalb von 6 h hinzu. Die erhaltene orangefarbene Suspension wurde mit 250 g Wasser und 50 g 36%iger Natriumthiosulfatlösung (ca. 2 mmol/g) versetzt,
25 worauf rasch Entfärbung beobachtet wurde. Nach Zugabe von 650 ml Ethylacetat wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mit 50 g gesättigter Natriumcarbonatlösung nachgewaschen. Die organische Phase wurde aufkonzentriert und das erhaltene gelb-orange Öl in einer Mischung aus 350 ml Acetonitril und 350 ml Wasser aufgenommen. Nach dem Animpfen fiel ein voluminöser Niederschlag aus, der abfiltriert und im Vakuum getrocknet wurde; Ausbeute 200 g (68%).

35 c) Phosphorsäurediethylester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester

- 7 -

14.1 g (50 mmol) 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolidindion (Hydroxymethylphenytoin) wurden in 25 ml Acetonitril gelöst. Bei 0 - 5 °C wurden 9.9 g (125 mol) Pyridin zugegeben. Zu der erhaltenen Lösung gab man in zwei Portionen à 5.4 g insgesamt 10.8 g (60 mmol) N-Bromsuccinimid (NBS), sowie parallel dazu 8.3 g (60 mmol) Diethylphosphit in 15 ml Acetonitril innerhalb von 3 h hinzu. Die erhaltene orangefarbene Suspension wurde mit 20 g Wasser und 1 g 36%iger Natriumthiosulfatlösung versetzt, worauf rasch Entfärbung beobachtet wurde. Nach Zugabe von 50 ml Ethylacetat wurden die Phasen getrennt und die organische Phase zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung nachgewaschen. Die organische Phase wurde aufkonzentriert und das erhaltene gelb-orange Öl in einer Mischung aus 20 ml Aceton und 20 ml Wasser auskristallisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet; Ausbeute 11.5 g (55%).
20
d) Phosphorsäurediethylester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester

14.1 g (50 mmol) 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolidindion (Hydroxymethylphenytoin) wurden in 25 ml Acetonitril gelöst. Bei 0 - 5 °C wurden 9.9 g (125 mol) Pyridin zugegeben. Zu der erhaltenen Lösung gab man in zwei Portionen à 5.4 g insgesamt 10.8 g (60 mmol) N-Bromsuccinimid (NBS), sowie parallel dazu 10.0 g (60 mmol) Triethylphosphit in 15 ml Acetonitril innerhalb von 3 h hinzu. Die erhaltene orangefarbene Suspension wurde mit 20 g Wasser und 1 g 36%iger Natriumthiosulfatlösung versetzt, worauf rasch Entfärbung beobachtet wurde. Nach Zugabe von 50 ml Ethylacetat wurden die Phasen getrennt und die organische Phase zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung nachgewaschen. Die organische Phase wurde aufkonzentriert und das erhaltene

- 8 -

gelb-orange Öl in einer Mischung aus 20 ml Aceton und 20 ml Wasser auskristallisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet; Ausbeute 9.3 g (44%).

5 e) Phosphorsäurediallylester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester

7.05 g (25 mmol) 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolidindion (Hydroxymethylphenytoin) wurden in 15 ml 10 Acetonitril gelöst. Bei 0 - 5 °C wurden 4.9 g (62 mol) Pyridin zugegeben. Zu der erhaltenen Lösung gab man in drei Portionen à 3.2 g insgesamt 9.6 g (30 mmol) Tetrabrommethan, sowie parallel dazu 6.1 g (30 mmol) Triallylphosphit, gelöst in 5.0 ml Acetonitril, innerhalb 15 von 2 h hinzu. Die erhaltene orangefarbene Suspension wurde mit 20 g Wasser versetzt. Nach Zugabe von 25 ml Ethylacetat wurden die Phasen getrennt und die organische Phase zweimal mit je 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweimal mit je 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung 20 nachgewaschen. Die organische Phase wurde aufkonzentriert und das erhaltene bräunliche Öl säulenchromatographisch gereinigt (Feste Phase: Kieselgel, Laufmittel: Petrolether/Essigester 1:1 - 1:4). Das erhaltene Rohprodukt wurde einmal aus Isopropanol umkristallisiert; Ausbeute 3.6 25 g (32%).

Beispiel 2

5,5-Diphenyl-3-[(phosphonoxy)methyl]-2,4-imidazolidindion
dinatriumsalz

30 20 g (36.9 mmol) Phosphorsäuredibenzylester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester wurden in 100 ml 1 molare Lösung von Natriumacetat in Methanol (100 mmol, 2.7 eq) sowie 0.6 g (10 mmol) Eisessig aufgenommen. Hierzu 35 wurden 200 ml MeOH/Wasser 80 : 20 und 1.5 g Palladium auf Aktivkohle zugegeben. Der Ansatz wurde für ca. 2.5 h bei 40 °C und einem Druck von 1.5 - 2.5 bar hydriert, dabei fiel das Zwischenprodukt (Monobenzylester-Na-Salz) vorübergehend

- 9 -

partiell aus, das Reaktionsgemisch blieb aber gut rührbar. Der Ansatz wurde warm über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer bei 45 °C Badtemperatur eingeengt. Der Rückstand wurde mit 60 ml einer Mischung Wasser / MeOH 1 : 5 verdünnt. Durch Zugabe von 34.2 g (48 mmol) 15%iger Na₂CO₃-Lösung wurde auf pH 8.5 eingestellt. Ab pH 6.5 begann das Produkt auszufallen. 20 ml MeOH wurden hinzugegeben, der Ansatz langsam auf 0 °C gekühlt, abgesaugt und mit MeOH/Wasser 1:1 nachgewaschen, Feuchtgewicht 33.3 g. Das Rohprodukt wurde aus 66 ml einer Mischung Aceton / Wasser 1:1 umkristallisiert, mit kaltem Aceton/Wasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet; Ausbeute 18.8 g, bei 22.9 % Wassergehalt 35.7 mmol, 97 %.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 5,5-Diphenyl-3-[
5 [(phosphonooxy)methyl]-2,4-imidazolidindion-dinatriumsalz,
dadurch gekennzeichnet, dass man 3-(Hydroxymethyl)-5,5-
diphenyl-2,4-imidazolidindion mit einem durch ein
Oxidationsmittel aktivierten Di- oder Triester der
phosphorigen Säure, dessen Estergruppen aus dem
10 Umsetzungsprodukt selektiv abspaltbar sind, umsetzt, von
dem erhaltenen Phosphorsäuredieester-2,5-dioxo-4,4-
diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester die Estergruppen
abspaltet und das erhaltene 5,5-Diphenyl-3-
[
15 (phosphonooxy)methyl]-2,4-imidazolidindion in dessen Di-
Natriumsalz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass das Oxidationsmittel ein Halogenierungsmittel ist.

20 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
dass das Halogenierungsmittel elementares Brom, N-
Bromsuccinimid, 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin,
Tetrabrommethan, Trichlorbrommethan, elementares Chlor, N-
Chlorsuccinimid, Trichlorisocyanursäure oder
25 Hexachloraceton ist.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, dass die Estergruppen unter milden sauren
Bedingungen, oxidativ, photochemisch, unter milden
30 basischen Bedingungen oder hydrogenolytisch abspaltbar
sind.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,
dass der Ester der phosphorigen Säure Di-tert.-
35 butylphosphit, Dibenzylphosphit, Bis-4-methoxybenzyl-
phosphit, Bis-4-brombenzylphosphit, Bis-4-
nitrobenzylphosphit, Bis-(2,4-dimethoxybenzyl)-phosphit,
Bis-2,2,2-trichlorethylphosphit, Bis-(2-

- 11 -

trimethylsilylethyl)-phosphit Triallylphosphit oder Tribenzylphosphit oder auch Dimethylphosphit, Diethylphosphit, Trimethylphosphit oder Triethylphosphit ist.

5

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolindion mit durch elementares Brom oder N-Bromsuccinimid aktiviertem Dibenzylphosphit umsetzt, den erhaltenen Phosphorsäuredibenzylester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester hydriert und das erhaltene 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonooxy)methyl]-2,4-imidazolidindion mittels Natriumcarbonat in dessen Di-Natriumsalz überführt.

15 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydrierung in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle erfolgt.

20 8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass einerseits die Aktivierung des Dibenzylphosphits mittels elementarem Brom oder N-Bromsuccinimid und die Umsetzung des Aktivierungsprodukts mit dem 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolindion und anderseits die Hydrierung des Phosphorsäure-dibenzylester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-yl-methylesters und die Überführung des 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonooxy)methyl]-2,4-imidazolidindions in dessen Di-Natriumsalz in je einem Arbeitsgang erfolgen.

30 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Aktivierung des Dibenzylphosphits mittels elementarem Brom oder N-Bromsuccinimid und die Umsetzung des Aktivierungsprodukts mit dem 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenyl-2,4-imidazolindion in einem Gemisch von Acetonitril und Pyridin und die Hydrierung des Phosphorsäuredibenzylester-2,5-dioxo-4,4-diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylesters und die Überführung des 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonooxy)methyl]-2,4-imidazolidindions in

- 12 -

dessen Di-Natriumsalz in einem Gemisch aus Methanol, Wasser und einem Essigsäure/Natriumacetat-Puffer erfolgen.

10. Verfahren zur Herstellung von 5,5-Diphenyl-3-[
5 (phosphonooxy)methyl]-2,4-imidazolidindion-dinatriumsalz,
dadurch gekennzeichnet, dass man in einem einzigen
Arbeitsgang einen Phosphorsäuredieester-2,5-dioxo-4,4-
diphenyl-imidazolidin-1-ylmethylester, dessen
Phosphorsäuredieste-Strukturelement selektiv gespalten
10 werden kann, in 5,5-Diphenyl-3-[
imidazolidindion und dieses in dessen Di-Natriumsalz
überführt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH2004/000063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07F9/6506

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/41132 A (WARNER LAMBERT CO ; DAVIS EDWARD MARK (US); ELLIS JAMES E (US); KATONA) 6 November 1997 (1997-11-06) cited in the application claim 1; examples 1-4 example 5 -----	1-9
X	----- -/-	10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
---	--

16 November 2004

02/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational Application No
PCT/CH2004/000063**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VARIA S A ET AL: "PHENYTOIN PRODRUGS III: WATER-SOLUBLE PRODRUGS FOR ORAL AND/OR PARENTERAL USE" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 73, no. 8, 1 August 1984 (1984-08-01), pages 1068-1073, XP000604620 ISSN: 0022-3549 cited in the application example VII -----	1-10
A	OZA V B ET AL: "A MILD PREPARATION OF PROTECTED PHOSPHATE ESTERS FROM ALCOHOLS" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 60, no. 12, 16 June 1995 (1995-06-16), pages 3680-3684, XP000509383 ISSN: 0022-3263 Schema 1 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/CH2004/000063

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9741132	A	06-11-1997	AT 210670 T	15-12-2001
			AU 708127 B2	29-07-1999
			AU 2600997 A	19-11-1997
			BR 9709198 A	10-08-1999
			DE 69709091 D1	24-01-2002
			DE 69709091 T2	20-06-2002
			DK 900227 T3	08-04-2002
			EP 0900227 A1	10-03-1999
			ES 2169375 T3	01-07-2002
			JP 2000509071 T	18-07-2000
			NZ 332115 A	26-05-2000
			PT 900227 T	31-05-2002
			SI 900227 T1	30-04-2002
			WO 9741132 A1	06-11-1997
			US 6022975 A	08-02-2000
			US 6255492 B1	03-07-2001
			ZA 9703713 A	01-12-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/CH2004/000063

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07F9/6506

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97/41132 A (WARNER LAMBERT CO ; DAVIS EDWARD MARK (US); ELLIS JAMES E (US); KATONA) 6. November 1997 (1997-11-06) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiele 1-4 Beispiel 5 -----	1-9
X	----- -/-	10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. November 2004	02/12/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Seitner, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/CH2004/000063**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	VARIA S A ET AL: "PHENYTOIN PRODRUGS III: WATER-SOLUBLE PRODRUGS FOR ORAL AND/OR PARENTERAL USE" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, Bd. 73, Nr. 8, 1. August 1984 (1984-08-01), Seiten 1068-1073, XP000604620 ISSN: 0022-3549 in der Anmeldung erwähnt Beispiel VII -----	1-10
A	OZA V B ET AL: "A MILD PREPARATION OF PROTECTED PHOSPHATE ESTERS FROM ALCOHOLS" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, Bd. 60, Nr. 12, 16. Juni 1995 (1995-06-16), Seiten 3680-3684, XP000509383 ISSN: 0022-3263 Schema 1 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen
PCT/CH2004/000063

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9741132	A	06-11-1997	AT 210670 T	15-12-2001
			AU 708127 B2	29-07-1999
			AU 2600997 A	19-11-1997
			BR 9709198 A	10-08-1999
			DE 69709091 D1	24-01-2002
			DE 69709091 T2	20-06-2002
			DK 900227 T3	08-04-2002
			EP 0900227 A1	10-03-1999
			ES 2169375 T3	01-07-2002
			JP 2000509071 T	18-07-2000
			NZ 332115 A	26-05-2000
			PT 900227 T	31-05-2002
			SI 900227 T1	30-04-2002
			WO 9741132 A1	06-11-1997
			US 6022975 A	08-02-2000
			US 6255492 B1	03-07-2001
			ZA 9703713 A	01-12-1997